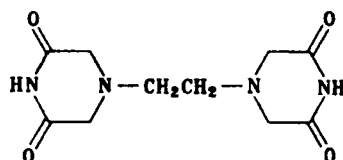


# 双(2,6-哌嗪二酮)类抗肿瘤药物的研究: 2,3-二乙酰氧基-1,4-二(3',5'-二酮-N<sup>4</sup>-取代哌嗪甲基)苯的合成

李全 沈旭 邵华武 谢毓元

(中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

1969年 Creighton 等人试图用 EDTA 与甲酰胺反应合成 EDTA 甲酰胺衍生物时, 意外地得到其环化产物 1,2-二(3',5'-二酮哌嗪)乙烷<sup>(1)</sup>, 结构式如下



其后, 许多学者对其进行了广泛的化学和药理等方面的研究<sup>(2~4)</sup>。本文根据 Furst 假说, 即大多数抗肿瘤药是螯合剂或者潜在的螯合剂, 并结合我们实验室以前的工作<sup>(5~7)</sup>, 设计合成了 17 个目标化合物, 合成路线见图 1, 其理化常数见表 1。在合成化合物 4p 和 4q 的最后一步即用乙

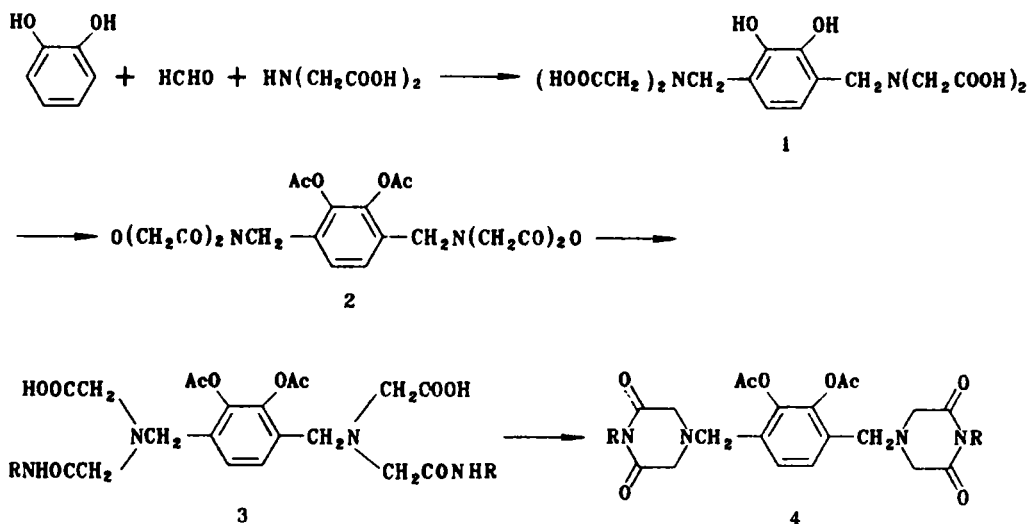


Fig 1 Route of synthesis.

酸酐环化时, 化合物由 3o 得到 4p 而不是 4r; 由 3p 得到的是 4q 而不是化合物 4s(见图 2)。这可能是由于苯环上吸电子基团硝基的影响, 使哌嗪上的 N 电子云密度降低而不易得到 4r; 而化合物 3p 由于苯环上无强吸电子基团从而使 N 电子云密度增强、易于乙酰化。

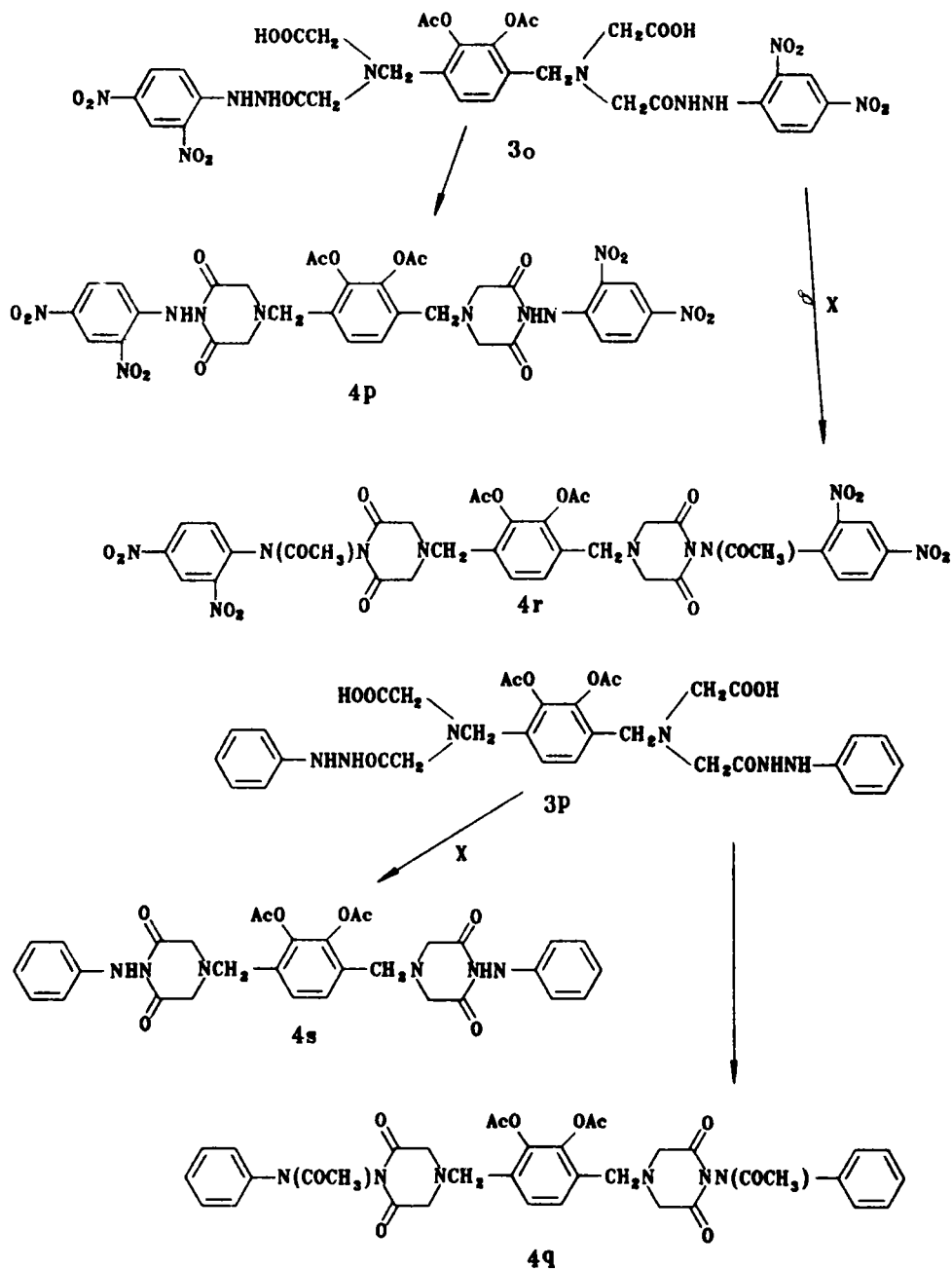


Fig 2 Synthesis of compounds 4p and 4q.

本文对所合成的目标化合物进行了体外抗肿瘤试验,筛药模型为小鼠白血病细胞 P388,小鼠肝癌细胞 Hep 和人体胃癌细胞 SGC7901,初步结果表明,17 个目标化合物对三种肿瘤细胞均有程度不同的抑制作用,而化合物 4e 对小鼠白血病细胞 P388 和小鼠肝癌细胞 Hep 有较强的抑制作用,体内实验正在进行中。

Tab 1 Physical constants of the intermediates 3 and the title compounds 4

Compd.	R	Formula	Yield	MP(°C)	Elemental analysis (%)					
					Calc.			Found		
					C	H	N	C	H	N
3a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>32</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub> · ½H <sub>2</sub> O	67.4	124~127	59.71	5.48	8.71	59.63	5.40	8.66
3b	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>32</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub> F <sub>2</sub> · ½H <sub>2</sub> O	66.8	119~122	56.55	4.89	8.24	56.56	4.98	8.24
3c	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>32</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> · H <sub>2</sub> O	76.2	204~207	53.27	4.75	7.76	53.38	4.45	8.24
3d	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>32</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub>	78.8	200~203	54.62	4.59	7.96	54.32	4.29	7.63
3e	2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -	C <sub>32</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub> Cl <sub>4</sub> · ½H <sub>2</sub> O	70.0	96~99	49.18	4.00	7.17	49.22	3.95	6.68
3f	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>32</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub> Br <sub>2</sub>	63.1	202~204	48.50	4.07	7.07	48.13	4.02	6.81
3g	3-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>32</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub> Br <sub>2</sub>	71.5	120~123	48.50	4.07	7.07	48.47	4.32	6.72
3h	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>32</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub> Br <sub>2</sub> · ½H <sub>2</sub> O	70.7	204~206	47.95	4.15	6.99	48.03	4.04	6.87
3i	4-IC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>32</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub> I <sub>2</sub> · H <sub>2</sub> O	70.8	199~202	42.49	3.97	6.19	42.49	3.56	5.83
3j	2-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>34</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> O <sub>12</sub> · H <sub>2</sub> O	81.1	194~196	57.30	5.66	7.86	57.48	5.46	7.56
3k	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>32</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>14</sub> · ½H <sub>2</sub> O	75.6	82~85	52.39	4.53	11.46	52.27	4.55	11.48
3l	2-CH <sub>3</sub> -4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -	C <sub>34</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> O <sub>14</sub> · ½H <sub>2</sub> O	52.5	123~126	53.64	4.77	11.04	53.17	4.96	11.50
3m	3-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>32</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>12</sub> · 2H <sub>2</sub> O	55.0	142 dec	54.70	5.45	7.97	54.73	5.70	7.85
3n	4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>32</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>12</sub> · 2H <sub>2</sub> O	60.1	172 dec	54.70	5.45	7.97	54.92	5.80	8.00
3o	2,4-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> NH-	C <sub>32</sub> H <sub>32</sub> N <sub>10</sub> O <sub>18</sub> · H <sub>2</sub> O	47.6	139~142	44.55	3.97	16.23	44.49	3.89	16.46
3p	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH-	C <sub>32</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> O <sub>10</sub>	69.6	137~140	57.82	5.46	12.64	57.47	5.51	12.18
4a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>32</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub>	80.6	182 dec	64.20	5.05	9.36	64.22	4.87	8.99
4b	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>32</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub> F <sub>2</sub> · H <sub>2</sub> O	69.4	125~128	58.89	4.63	8.59	59.07	4.55	8.32
4c	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>32</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub>	78.4	268~270	57.58	4.23	8.39	57.58	4.19	8.21
4d	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>32</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub>	79.5	188~191	57.58	4.23	8.39	57.68	4.31	8.48
4e	2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -	C <sub>32</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub> Cl <sub>4</sub> · H <sub>2</sub> O	86.3	112~115	50.94	3.74	7.43	51.31	3.78	6.99
4f	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>32</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub> Br <sub>2</sub>	67.0	101~104	50.81	3.73	7.41	50.52	3.70	7.08
4g	3-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>32</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub> Br <sub>2</sub>	83.9	103~186	50.81	3.73	7.41	50.90	3.74	7.13
4h	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>32</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub> Br <sub>2</sub> · H <sub>2</sub> O	77.6	220 dec	49.63	3.90	7.24	49.76	3.69	7.25
4i	4-IC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>32</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub> I <sub>2</sub> · H <sub>2</sub> O	58.3	105~108	44.27	3.48	6.45	44.16	3.80	5.99
4j	2-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>34</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub>	69.3	258~260	62.00	5.20	8.51	61.68	5.08	8.23
4k	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>32</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>12</sub>	64.1	209~211	55.81	4.10	12.21	55.41	4.12	11.96
4l	2-CH <sub>3</sub> -4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -	C <sub>34</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>12</sub> · ¾H <sub>2</sub> O	51.4	123~126	56.27	4.58	11.58	56.29	4.50	11.38
4m	3-CH <sub>3</sub> COOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>36</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>12</sub> · ¾H <sub>2</sub> O	75.8	138~141	58.29	5.03	7.55	58.52	4.55	7.17
4n	4-CH <sub>3</sub> COOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>36</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>12</sub> · ¾H <sub>2</sub> O	77.2	180~183	58.29	5.03	7.55	58.60	4.80	7.27
4o	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH-	C <sub>32</sub> H <sub>30</sub> N <sub>8</sub> O <sub>12</sub> · H <sub>2</sub> O	78.1	162~165	52.17	4.38	15.21	51.78	4.29	15.04
4p	2,4-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> NH-	C <sub>32</sub> H <sub>28</sub> N <sub>10</sub> O <sub>16</sub>	64.0	272 dec	47.52	3.49	17.32	47.71	3.62	16.86
4q	N-CH <sub>3</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> N-	C <sub>36</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> O <sub>10</sub> · H <sub>2</sub> O	64.0	148~151	59.17	5.24	11.50	59.27	4.87	11.14

## 实 验 部 分

熔点用 Fisher-Johns 熔点仪测定, 温度未校正; 核磁共振氢谱用 JEOL-PS-100 和 Bruker AM-400 型光谱仪测定; 红外光谱用 Perkin-Elmer 983G 红外光谱仪测定, KBr 压片。

## 2,3-二羟基-1,4-苯二甲胺四乙酸(1)

邻苯二酚 11.1 g(0.10 mol)、乙酸 40 ml、36% 甲醛溶液 40 ml、亚氨基二乙酸 26.6 g(0.20 mol) 和水 80 ml, 用超声波辐射 10 h。过滤, 用水、乙醇洗涤, 烘干得 30.7 g, 产率为 75.0%, mp 240°C(dec)。元素分析 C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> · ½H<sub>2</sub>O, C, H, N 理论值与实测值相差在 ±0.3% 以内。

**2,3-二乙酰氧基-1,4-苯二甲胺四乙酸酐(2)**

取化合物 1 5.0 g, 乙酸酐 15 ml 和吡啶 1 ml 于 60℃ 加热搅拌 5 h, 减压蒸干, 用乙酸酐重结晶, 得白色结晶 3.9 g, mp 167~169℃, 产率 69.1%。元素分析  $C_{20}H_{20}N_2O_{10}$ , C, H, N 理论值与实测值相差在 ±0.3% 以内。

**2,3-二乙酰氧基-*N,N'*-二羧甲基-*N,N'*-二邻硝基苯甲酰甲基-1,4-苯二甲胺(3k)**

取化合物 2 1.344 g (3 mmol)、邻硝基苯胺 0.828 g (6 mmol) 和乙酸 15 ml 于 65℃ 加热搅拌 5 h, 加水有黄色沉淀, 过滤, 烘干得黄色固体 1.562 g, 产率为 75.6%, mp 82~85℃。

**2,3-二乙酰氧基-1,4-二(3',5'-二酮-*N'*-邻硝基苯基哌嗪甲基)苯(4k)**

取化合物 3k 1.00 g (1.3 mmol) 和乙酸酐 10 ml 于 65℃ 加热搅拌 4 h, 减压回收溶剂, 用乙醇-丙酮重结晶, 得白色固体 0.60 g, 产率为 64.1%, mp 209~211℃。IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3430, 1770, 1700, 1530, 1350, 1260, 1210。<sup>1</sup>HNMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.32 (6H, s, OCOCH<sub>3</sub>), 3.64 [8H, s, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 3.80 (4H, s, ArCH<sub>2</sub>N), 7.36~8.16 (10H, m, ArH)。

**2,3-二乙酰氧基-*N,N'*-二羧甲基-*N,N'*-二(2,4-二硝基)苯肼甲酰甲基-1,4-苯二甲胺(3o)**

取化合物 2 1.344 g (3 mmol)、2,4-二硝基苯肼 1.188 g (6 mmol) 和乙酸 15 ml 于 65℃ 加热搅拌 5 h, 放冷后过滤, 用乙醇-水重结晶, 得黄色固体 1.232 g, 产率为 47.6%, mp 139~142℃。

**2,3-二乙酰氧基-1,4-二[3',5'-二酮-*N'*-(2,4-二硝基)苯肼基哌嗪甲基]苯(4p)**

取化合物 3o 1.00 g (1.2 mmol) 和乙酸酐 10 ml 于 80℃ 搅拌 4 h, 减压蒸干, 用乙醇-丙酮重结晶, 得白色固体 0.601 g, 产率为 64.0%, mp 272℃ (dec), IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3360, 1770, 1725, 1620, 1600, 1500, 1430, 1420, 1340, 1320, 1285, 1240, 1215。<sup>1</sup>HNMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.32 (6H, s, CH<sub>3</sub>COO), 3.61 (4H, d, J=16.7 Hz, NCH<sub>2</sub>), 3.82 (4H, s, ArCH<sub>2</sub>N), 3.90 (4H, d, J=16.7 Hz, NCH<sub>2</sub>), 7.18 (2H, d, J=9.4 Hz, Ar-H), 7.38 (2H, s, Ar-H), 8.28 (2H, d, J=9.4 Hz, Ar-H), 8.91 (2H, s, Ar-H), 10.34 (2H, s, NH; D<sub>2</sub>O 交换后消失)。

**2,3-二乙酰氧基-*N,N'*-二羧甲基-*N,N'*-二苯肼甲酰甲基-1,4-苯二甲胺(3p)**

取化合物 2 0.672 g (1.5 mmol)、苯肼 0.324 g (3 mmol) 和乙酸 10 ml 于 65℃ 加热搅拌 5 h, 减压蒸干, 用乙醇重结晶, 得白色固体 0.62 g, 产率为 69.6%, mp 137~140℃。IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3300, 3020, 1755, 1705, 1605, 1498, 1370, 1250, 1205。<sup>1</sup>HNMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.25 (6H, s, CH<sub>3</sub>COO), 3.58 [8H, s, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 3.67 (4H, s, ArCH<sub>2</sub>N), 6.62~7.38 (12H, m, ArH)。

**2,3-二乙酰氧基-1,4-二[3',5'-二酮-*N'*-(*N*-乙酰苯胺基)哌嗪甲基]苯(4q)**

取化合物 3p 0.50 g (0.75 mmol) 和乙酸酐 10 ml 于 80℃ 搅拌 4 h, 减压蒸干, 用乙醇-丙酮重结晶, 得白色固体 0.38 g, 产率为 64.0%, mp 148~151℃。IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3400, 1765, 1705, 1610, 1496, 1440, 1370, 1245, 1210。<sup>1</sup>HNMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.00 (6H, b, NCOCH<sub>3</sub>), 2.21 (6H, s, CH<sub>3</sub>COO), 3.58 [8H, s, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 3.67 (4H, s, ArCH<sub>2</sub>N), 6.62~7.38 (12H, m, ArH)。

**致谢** 元素分析和红外光谱由本所分析室测定, 核磁共振谱由本所郑亚平等老师测定, 药理实验由本所药理室肿瘤研究组进行。

**关键词** 2,3-二乙酰氧基-1,4-二(3',5'-二酮-*N'*-取代哌嗪甲基)苯; 体外抗肿瘤试验

## 参 考 文 献

- 1 Creighton AM, Hellmann K, Whitecross S. Antitumor activity in a series of *bis* diketopiperazines. *Nature*, 1969, **222** : 384
- 2 Witiak DT, Wei Y. Dioxopiperazines: Chemistry and biology. *Prog Drug Res*, 1990, **35** : 249
- 3 Tanabe K, Ikegami Y, Ishida R *et al.* Inhibition of topoisomerase II by antitumor agents *bis* (2,6-dioxopiperazine) derivatives. *Cancer Res*, 1991, **51** : 4903
- 4 Kano Y, Natrita T, Suzuki K *et al.* The effects of ICRF-154 in combination with other anticancer agents *in vitro*. *Br J Cancer*, 1992, **66** : 281
- 5 Furst A. *Chemistry of Chelation in Cancer*. Springfield; Chas. C Thomas, 1963 : 160
- 6 徐美忠, 谢毓元. 抗肿瘤药物 2,3-二乙酰氧基-1,4-双-(3',5'-二酮-N'-取代苯基哌嗪甲基)苯的合成研究. 中国药物化学杂志, 1992, **2**(3) : 27
- 7 Li Q, Shao HW, Jiang HL *et al.* Studies on the antitumor 2,6-piperazinediones: Synthesis of 2,3-diacetoxy-4-carbomethoxy-(3',5'-dioxo-N'-substituted piperazinyl methyl) benzene. *Pharmazie*, 1995, **50** : In Press

**STUDIES ON THE ANTIMETASTATIC BIS(2,6-PIPERAZINEDIONES):  
SYNTHESIS OF 2,3-DIACETOXY-1,4-BIS(3',5'-DIOXO-  
N'-SUBSTITUTED PIPERAZINYL METHYL) BENZENE**

Q Li, X Shen, HW Shao and YY Xie

(*Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031*)

**ABSTRACT** Seventeen compounds having the structure of 2,3-diacetoxy-1,4-bis(3',5'-dioxo-N'-substituted piperazinyl methyl) benzene were designed and synthesized based on chelation hypothesis. Their antitumor activities on P388 cells, Hep cells and SGC 7901 cells *in vitro* were tested. Preliminary results showed that compound 4e has potent antitumor effect against P388 cells and Hep cells *in vitro*.

**Key words** 2,3-Diacetoxy-1,4-bis(3',5'-dioxo-N'-substituted piperazinyl methyl) benzene; Antitumor tests *in vitro*